



Avis de Soutenance

Monsieur Vincent HERVIN

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Synthèse d'analogues de nucléosides et d'hétérocycle visant l'inhibition des Mur ligases bactériennes

dirigés par Monsieur Vincent ROY et Monsieur Luigi AGROFOGLIO

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le vendredi 25 septembre 2020 à 13h45

Lieu : 5 rue du Carbone 45067 ORLÉANS Cedex 2

Salle : Amphithéâtre IRD

Composition du jury proposé

| | | |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| M. Vincent ROY | Université d'Orléans | Directeur de thèse |
| Mme Christine GRAVIER-PELLETIER | Université de Paris | Rapportrice |
| M. Vincent SOL | Université de Limoges | Rapporteur |
| M. Luigi AGROFOGLIO | Université d'Orléans | Co-directeur de thèse |
| Mme Sylvie POCHET | Institut Pasteur | Examinatrice |

Mots-clés : Chimie des nucleosides, approche DOS, cycle triazole, activation CH, chimie verte, Mur Ligase,

Résumé :

Actuellement, le problème des résistances aux antibiotiques est devenu une inquiétude majeure pour la santé publique. Leur développement depuis l'âge d'or des antibiotiques a contribué à la mise sur le marché d'une grande variété de familles d'antibiotiques notamment dans la lutte contre les souches bactériennes de type mycobactérie, pneumocoques, staphylocoques etc. Les infections bactériennes pathogènes représentent cependant toujours un souci urgent de santé publique dû à l'apparition de résistances aux principes actifs que l'on utilise contre elles. Il devient donc vital d'explorer de nouveaux antibiotiques capables de rester efficace même contre des infections bactériennes résistantes ou multi-résistantes. Dans ce manuscrit, il est décrit la synthèse d'analogues nucléosidiques innovants selon l'approche du DOS pour explorer l'espace chimique des Mur ligases en tant que nouvelles cibles multiples. Le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse pour accéder au pseudo-sucres cyclopentanone des carbanucléosides a été initié ainsi que la synthèse d'un analogue carbocyclique issu d'une chimiothèque virtuelle. Une autre chimiothèque d'hétérocycliques de type indolique a été synthétisée contre les Mur ligases. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur des réactions de cycloaddition catalysées au cuivre (CuAAC) permettant une synthèse orientée vers la diversité moléculaire. De même, l'exploration synthétique pour obtenir le pseudo-sucres carbanucléosidiques, nous avons utilisé la réaction de cyclisation par une activation C-H allylique catalysée au palladium. Ces nouveaux composés se sont révélés être inhibiteurs multiples de Mur Ligases issues de Mycobacterium tuberculosis.